

DIE WIRKUNG EINIGER
ARYLALKYLIERTER SYMPATHOMIMETISCHER AMINE
AUF DIE SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT
VON VESICA URINARIA DES MEERSCHWEINCHENS

L. ZEBUHR

1975

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese)
und der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH
Institut für Biologie
(Vorstand: Prof. Dr. Otto Hug)

DIE WIRKUNG EINIGER ARYLALKYLIERTER SYMPATHOMIMETISCHER AMINE
AUF DIE SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT
VON VESICA URINARIA DES MEERSCHWEINCHENS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lothar Zebuhr
aus Berlin

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Professor Dr.med. W. Felix

Mitberichterstatter: Professor Dr.med. O. Hug
Professor Dr.med. M. Kiese

Dekan: Professor Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Oktober 1975



Meiner Frau

Inhaltsübersicht

I.	Einleitung	S. 5
II.	Zur Morphologie und Physiologie der Harnblase	S. 7
III.	Methodik	S. 8
IV.	Ergebnisse	S. 13
	A. Die Untersuchung einiger arylalkylierter sympathomimetischer Amine bei der isolier- ten Harnblase	S. 14
	B. Die Untersuchung einiger spezifisch wir- kender Substanzen auf die Effekte der aryl- alkylierten sympathomimetischen Amine	S. 23
	C. Untersuchung der Effekte von Buphenin und Fenoterol-Hydrobromid bei erhöhter und er- niedrigter Temperatur (42°C bzw. 24°C)	S. 26
	D. Untersuchung der Effekte von Buphenin und Fenoterol-Hydrobromid bei Variationen der Konzentration folgender Kationen: Kalium, Kalzium, Magnesium	S. 31
V.	Diskussion	S. 38
VI.	Zusammenfassung	S. 44
VII.	Literaturübersicht	S. 46



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

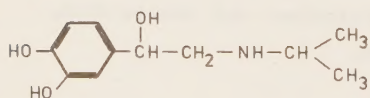
In seiner 1964 veröffentlichten Mitteilung wies Ariens auf den zunehmenden Umfang der Verwendungsmöglichkeit der Katecholamine und ihrer Derivate als Bronchospasmodolytika, als Spasmodolytika mit Wirkung auf das Myometrium und auf die glatte Darmmuskulatur hin. In den letzten Jahren haben unter den zur Verfügung stehenden Wehenhemmstoffen drei Stoffgruppen ein besonderes Interesse gefunden. Uterorelaxierende Effekte konnten durch Benzodiazepine (Berger, Boden) und Äthylalkohol (Fuchs) erzielt werden, jedoch ergaben Untersuchungen mit Isoxsuprin (Bishop, Henricks, Lish) und Buphenin (Wolff 1967-68, Mosler 1965, Schuh 1970, Boden 1970) wesentlich günstigere Ergebnisse. Diese Substanzen stimulieren die beta-adrenergen Rezeptoren ähnlich wie Isoprenalin: die Uterusmuskulatur erschlafft und die Durchblutung des Myometriums wird infolge Vasodilatation gesteigert. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben einer breiten klinischen Anwendung des Isoxsuprins im Wege gestanden; auch bei der Anwendung von Buphenin traten gewisse Beeinträchtigungen der Herzkreislauffunktion auf. Buphenin übt auf die peripheren Blutgefäße vasodilatatorische Effekte aus: die primäre Wirkung wird der Verminderung des peripheren Widerstandes und dem Anstieg des Herzminutenvolumens zugeschrieben.

Mehrere Autoren berichteten über gute experimentelle und klinische Ergebnisse bei der Anwendung eines anderen (bupheninähnlichen) Stoffes, Fenoterol-Hydrobromid, welcher eine ausgeprägte tokolytische Wirksamkeit bei vergleichsweise seltenen und geringfügigen kardiovaskulären Auswirkungen auf den mütterlichen Organismus aufweist (Brugger, Olive, Boden, von Crabben 1970, Maiss und Legerlotz 1972). Die erwähnten Substanzen wirkten vermutlich durch ihre beta-adrenergen Eigenschaften alle tokolytisch, wenn auch unterschiedlich stark. Die auch für die therapeutische Anwendung wichtige Frage besteht aber nicht so sehr darin, wie stark die tokolytische Wirkung ist, sondern vor allem darin, ob neben dem Uterus auch andere glattemuskuläre Organe erschlafft werden. Die Qualität einer Wirkung hängt

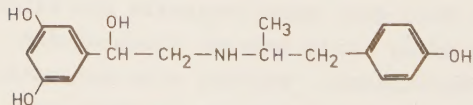
nicht nur von der chemischen Konstitution des Pharmakons ab, sondern ebenso von dem Rezeptormuster des glattemuskulären Organs.

Vorversuche von Michailov und Welscher zeigten, daß Buphenin und Fenoterol-Hydrobromid Grundtonus und phasische Aktivität von isolierten Harnblasenpräparaten des Meerschweinchens unterschiedlich beeinflussten. Daraus ging einmal hervor, daß Buphenin und Fenoterol-Hydrobromid trotz enger chemischer Verwandtschaft pharmakologisch verschiedenartig sind und zum anderen, daß die Rezeptormuster der Harnblase nicht die gleichen sind wie die des Uterus. Dies war der Anlaß, die Wirkung mehrerer Sympathomimetica (Isoprenalin, Buphenin, Fenoterol-Hydrobromid, Isoxsuprin und Oxyfedrin) auf die isolierte Harnblase zu untersuchen. Pharmakologische Denervation mit Tetrodotoxin, die Änderung der Temperatur und des Ionengehalts sollten dazu dienen, die Kenntnis über die Rezeptoren der Harnblase zu erweitern.

Strukturformeln der für die systematischen Untersuchungen verwendeten Substanzen

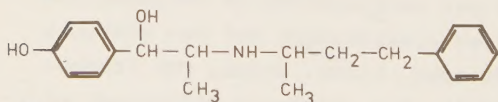


Isoprenaline

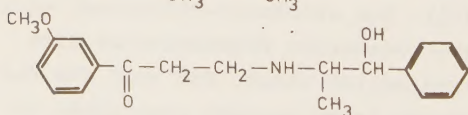


TH 11 65 a

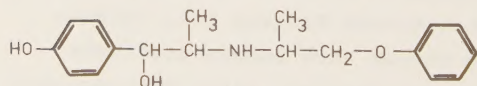
+



Buphenin



Oxyfedrin HCl



Isoxsuprine

+ Fenoterol-Hydrobromid

Zur Morphologie und Physiologie der Harnblase

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Blasenwandmuskulatur (Nagasawa 1967) haben ergeben, daß diese Bündel von glatten Muskelzellen enthält, die in Längsrichtung und zirkulär angeordnet sind, wobei die Längszüge eine zu starke Ausdehnung der Blase in der Vertikalen und die ringförmig angeordneten Züge eine zu starke Erweiterung des Querdurchmessers verhindern. Über den N. pelvicus und den N. hypogastricus wird die Harnblase bei Säugetieren parasymphatisch und sympathisch innerviert; diese dienen der Regulation der Harnblasenfüllung und -entleerung. In den Grundzügen ist der physiologische Ablauf der Füllung und Entleerung bekannt, jedoch steht die Klärung vieler Detailfragen noch aus. Pharmakologische Studien führen zur Annahme einer cholinergen excitatorischen Innervation der Blase durch den N. pelvicus (Erhöhung des Innendruckes) und einer adrenergen inhibitorischen Innervation durch den N. hypogastricus (De Sy 1970, Edvardsen 1968, Edvardsen und Setekleiv 1968, Hukovic 1965). Die hemmende Wirkung des Sympathicus (über N. hypogastricus) wird durch beta-adrenerge Substanzen z.B. Propranolol aufgehoben. Die Glattmuskelzellen von Säugerharnblasen werden von cholinergen Endverzweigungen umgeben: die adrenergen Fasern zeigen regionale Variationen in ihrer Anzahl und sind innerhalb der Muskularis unterschiedlich tief gelegen. K.E. Creed (1971) untersuchte elektrophysiologisch die Meerschweinchenblase mit intracellulären Elektroden: sie stellte dabei fest, daß wie bei Darm- und Uterusmuskulatur spontan Aktionspotentiale auftreten, die dann jeweils den mechanischen Kontraktionsvorgang einleiten. Die Erregung, von in der Wand liegenden Schrittmacherzellen ausgelöst (Creed, zit. nach Hippokrates 1972), wird auf die benachbarten Muskelbündel entsprechend den einschlägigen Theorien für die Leitung an Nerven und Muskeln übertragen. Die Muskelzellen bilden ein funktionelles Synzytium, das eine durch vegetative Einflüsse und mechanische Dehnung variable Spontanaktivität aufweist. Weiter kommt Creed zu dem Schluß, daß das Glattmuskelgewebe der Meerschweinchenharnblase Kabeleigenschaften besitzt und die elektrische Aktivität

ähnlich der anderer visceraler Säugerglattmuskulatur ist. Ferner deutet sie an, daß die spontane elektrische Aktivität der glatten Muskelzellen nicht durch Nervenreiz initiiert wird und ebenso nicht durch Natriumeinwärtsstrom wie beim Tintenfischaxon; in Anwesenheit von Tetrodotoxin (2×10^{-7} g/ml), eines Neurotoxins, konnte sie nämlich keine Änderung der Aktionspotentiale registrieren. Creed vermutet stattdessen, daß die spontane elektrische Aktivität auf einem Kalziumioneneinstrom beruht. Wie oben bereits erwähnt, führen pharmakologische Studien zu der Annahme, daß sowohl cholinerge (erregende), als auch alpha-(erregende) und beta-(hemmende) Rezeptoren im M. detrusor der Harnblase vorhanden sein können.

Methodik

Für die in vitro Experimente dienten Harnblasen von männlichen Meerschweinchen, da die von weiblichen Tieren oftmals Unregelmäßigkeiten in ihrer mechanischen Aktivität aufwiesen. Die Meerschweinchen wurden durch einen Schlag in den Nacken getötet und danach gewogen (Gewicht 350 - 650 g); dann wurde mit einem Mittellinienschnitt (umbilicus - os pubis) die Harnblase dargestellt. Für jedes Experiment wurde ein ca. 10 - 15 mm langer und 2 - 3 mm breiter Streifen des Detrusormuskels herauspräpariert, und zwar in der Verlaufsrichtung von der Rückseite zwischen den Uretereinmündungen zur Blasenspitze. Das Präparat wurde mit Haltefäden versehen und im Organbad befestigt. Gewöhnlich konnten zwei Muskelpräparate aus einer Blase gewonnen werden. Die mechanische Aktivität des Detrusomuskelpreparates wurde isotonisch (Harvard-Transducer, Modell 386 und 356) registriert. Die Vordehnung des Präparates mit 0,5 g blieb während des ganzen Versuches konstant. Die Pharmaka wurden in ansteigenden Konzentrationen (10^{-10} M bis 10^{-3} M) in einem Abstand von 10 Minuten ohne Auswaschen der bereits applizierten direkt dem Organbad hinzugefügt.

Lösungen:

Die Experimente dieser Arbeit wurden mit McEwen-Lösung durchgeführt, die keine Mg^{++} -Ionen enthält.

McEwen-Lösung	7,600 g NaCl	2,100 g NaHCO ₃
	0,420 g KCl	2,000 g Dextrose
	0,240 g CaCl ₂	4,500 g Saccharose
	0,143 g NaH ₂ PO ₄	

Diese Zahlen beziehen sich jeweils auf einen Liter destillierten Wassers.

Vor der Präparation wurde der p_H -Wert der an jedem Versuchstag frisch hergestellten McEwen-Lösung bei 37°C und Begasung mit 97% O₂ und 3% CO₂ bestimmt, der in der Regel bei 7,6 lag. Bei den Kontrollmessungen nach Abschluß der Versuche konnte oftmals eine leichte Verschiebung des p_H -Wertes um 0,1 bis 0,2 in den alkalischen Bereich festgestellt werden. Diese Verschiebung blieb ohne sichtbaren Einfluß. Der p_H -Wert wurde mit dem Orion Digital p_H -Meter bestimmt.

Registrierung:

Die mechanische Aktivität der Harnblase wurde isotonisch registriert, d.h. Längenänderungen (Erschlaffung bzw. Kontraktion) des Präparates wurden über den beweglichen Hebel des Harvard-Smooth-Muscle-Transducers aufgenommen und an den Schreiber (Rikadenki/3-Kanal) weitergegeben und aufgezeichnet. Die Registriergeschwindigkeit betrug 5 mm/min.

Übersetzung:

Eine Längenänderung des Präparates um 1 mm entsprach einem Ausschlag des Schreibers um 6,41 mm.

Versuchsbedingungen:

Die Versuchsobjekte stellten neuro-glattmuskuläre Zellverbände dar, die abpräpariert und im Organbad am Leben erhalten wurden. Das wichtigste Kriterium für die Verwendbarkeit der Präparate war das Vorhandensein spontaner mechanischer Aktivität und eine reproduzierbare Reaktion des Präparates auf Änderungen des milieu extérieur.

Den Zustand des Präparates bezeichnet man als Tonus ("initial tone", "basic tone"):

- 1) dessen langzeitige Längenänderung als tonische Kontraktion bzw. Relaxation
- 2) dessen kurzzeitige Längenänderung als phasische Aktivität (spontane Aktivität).

Zur Aufrechterhaltung des milieu intérieur der Zellverbände sind folgende Faktoren des milieu extérieur wichtig:

- 1) Physikalische Faktoren
 - a) Temperatur
 - b) mechanische Spannung
 - c) Belichtung
 - d) osmotischer Druck
- 2) Chemische Faktoren
 - a) anorganische Ionen bzw. Stoffe
 H^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}
 Cl^- , HPO_4^{--} , CO_3^{--}
 O_2 , CO_2
 - b) organische Stoffe
Glukose, Aminosäuren, andere (Hormone etc.).

Lösungen wie die von Krebs, McEwen und de Jalon gewährleisten die Aufrechterhaltung des milieu intérieur der Präparate von Warmblütlern.

Versuchsablauf:

Nach Überprüfung und Eichung des technischen Geräts und Kontrolle der Organbadtemperatur wurde das Bad mit der Lösung aus dem Vorratsgefäß gefüllt und wie diese mit 97% O_2 und 3% CO_2 (Carbogen) begast. Als nützlichen Nebeneffekt dieser Begasung erhielt man eine gleichmäßige Durchmischung der später applizierten Pharmaka, wie eine Kontrolle in Vorversuchen ergeben hat. Anschließend wurde das Meerschweinchen getötet und das Präparat entnommen. Nach dem Einbringen des Präparates in das Bad konnte bis auf wenige Ausnahmen eine Erschlaffung (über einen Zeitraum von 10 bis 30 min.) festgestellt werden, da das Präparat während Präparation und Fixierung durch kurzfristige Abkühlung kontrahiert war.

Allmählich stellte sich die spontane mechanische Aktivität ein, die ein Kriterium für die Verwendbarkeit des Präparates darstellte. Nachdem sich der Muskeltonus stabilisiert hatte, erfolgte die Längenmessung des Präparates. Vorversuche zeigten, daß der Muskeltonus (tonische und phasische Kontraktionen) über mehr als acht Stunden konstant blieb. Die Frequenz der Kontraktionen lag bei ca. 3 bis 4 min. bei einer Amplitudengröße von etwa 10 bis 15% der Präparatlänge. Während der Adaptionszeit des Präparates wurden die verschiedenen Konzentrationen der zu applizierenden Substanz hergestellt. Dann wurde im Abstand von 10 min. ohne Auswaschen die Konzentration um den Faktor 10 bzw. 100 erhöht unter Berücksichtigung der bereits applizierten Substanzkonzentration. Den Abschluß der Versuche bildeten die Messungen von Temperatur und p_H -Wert.

Die Versuche mit erhöhter Temperatur liefen folgendermaßen ab: ein Teil der Präparate wurde zur Kontrolle erst in 37°C warme Bäder gebracht und die Organbadtemperatur nach Stabilisierung des Muskeltonus innerhalb von 10 min. auf 42°C erhöht. Die anderen Präparate wurden sofort im 42°C warmen Bad fixiert.

Die Präparate für die Experimente, die bei erniedrigter Temperatur stattfanden, wurden sofort in Lösung von 24°C gebracht, da die Organbäder aufgrund des Versuchsaufbaus nicht von 37°C auf 23° - 24°C abgekühlt werden konnten. Dann wurden die Pharmaka Buphenin bzw. Fenoterol-Hydrobromid zugesetzt.

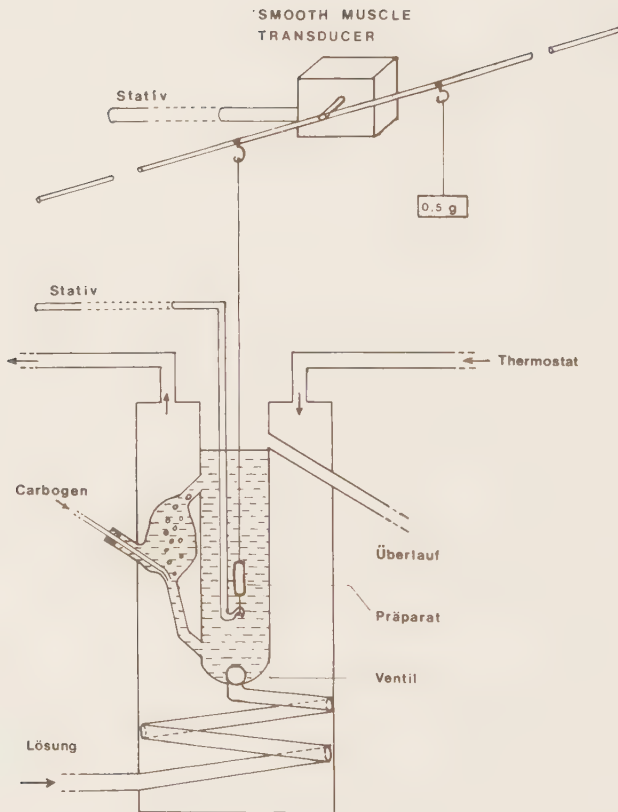


Abb. 1 Versuchsanordnung für die isotonische Registrierung der mechanischen Aktivität von Glattmuskelstreifen der Meer-schweinchenharnblase

Ergebnisse

- A) In den vorliegenden Experimenten wurde die Wirkung von einigen arylalkylierten sympathomimetischen Aminen (ASA), Buphenin, Fenoterol-Hydrobromid, Oxyfedrin, Isoxsuprin und zum Vergleich Isoprenalin (Isoproterenol) bei gleichen Versuchsbedingungen geprüft. Dabei wurden die Effekte von Buphenin und Fenoterol-Hydrobromid nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ ausgewertet.
- B) Die unter Abschnitt B) aufgeführten Versuche dienten der Untersuchung der gegenseitigen Beeinflussung einiger unter A) aufgeführter Pharmaka, sowie der Prüfung des Einflusses von Propranolol, Dichlorisoproterenol (DCI), Tetrodotoxin (TTX), Dbc AMP sowie Phentolamin und Atropin auf die Effekte einiger ASA.
- C) Untersuchung der Wirkung von Buphenin und Fenoterol-Hydrobromid bei Änderung der Organbadtemperatur
- 1) Temperatur 23°C bis 24°C
 - 2) Temperatur 41°C bis 42°C
- D) Die Ionenabhängigkeit der Effekte von Buphenin und Fenoterol-Hydrobromid wurde durch Verminderung oder Erhöhung folgender Ionenkonzentrationen geprüft:
- 1) Kalium
 - 2) Kalzium
 - 3) Magnesium

- A) Die Wirkung einiger arylalkylierter sympathomimetischer Amine auf die spontane Aktivität und den Grundtonus der Harnblase des Meerschweinchens (Streifenpräparat des *M. detrusor vesicae*)
- Isoprenalin (Isoproterenol) zu Vergleichszwecken benutzt, verminderte in 10 Versuchen die phasische Aktivität ab $10^{-7}M$, ohne daß sich der Grundtonus änderte, mit einigen Ausnahmen, bei denen er leicht abnahm.

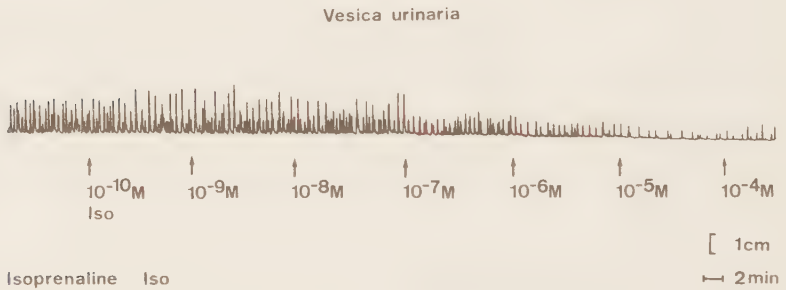


Abb. 2 Die Wirkung von Isoprenalin am isolierten Glattmuskelpreparat in McEwen-Lösung bei 37°C

1) Buphenin

Buphenin verstärkte die Aktivität deutlich; die Amplitude begann ab $10^{-7}M$ zuzunehmen. Die mittlere Amplitude betrug vor Applikation der Pharmaka 10 bis 15% der Ausgangslänge des Präparates; Buphenin ($10^{-4}M$) vergrößerte sie auf 36%. Ab $10^{-5}M$ nahm nicht nur die phasische Aktivität zu, sondern auch der Grundtonus (s. Abb. 3). Diese Zunahme trat unmittelbar nach der Applikation ein und blieb bis zur Gabe der nächsthöheren Konzentration nach 10 min. erhalten. Auch hohe Bupheninkonzentrationen ($10^{-3}M$) wirkten nicht irreversibel. Die Bupheninwirkung ließ sich auswaschen; nach 20 - 30 min. war die ursprüngliche spontane Aktivität wieder weitgehend vorhanden.

Vesica urinaria

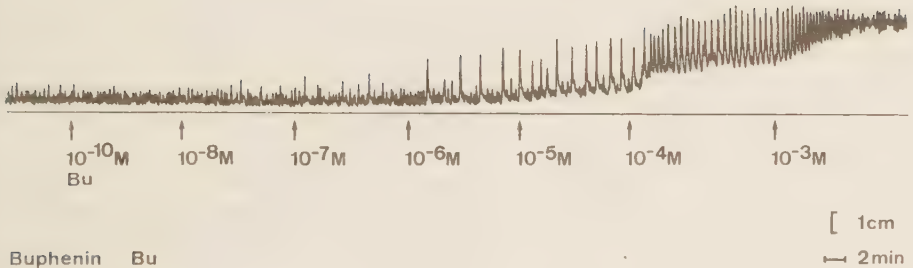


Abb. 3 Originalregistrierung der Wirkung von Buphenin am isolierten Glattmuskelpreparat bei 37°C in McEwen-Lösung

Die mittlere Größe der Amplitude wurde über einen Zeitraum von 6 min. vor der ersten Bupheningabe bestimmt und mit der verglichen, die über den gleichen Zeitraum nach jeder Bupheningabe auftrat. Tabelle 1 enthält die Werte; hierbei sind die Amplituden in % der Ausgangswerte angegeben. Eine signifikante Vergrößerung der Amplitude trat erst ab 10^{-5} M auf. 10^{-3} M erhöhten die Frequenz so stark, daß die Amplituden kleiner wurden und schließlich eine tetanische Kontraktion auftrat. Dies machte eine Messung unmöglich, so daß Tabelle 1 keine Werte für 10^{-3} M enthält.

Buphenin	Amplitude (%)	n	p (zur Ausgangs- amplitude)***	p (zwischen den Konzentrationen)****
$10^{-8}M$	$99,12 \pm 5,18^{**}$	6	$> 0,05$	$10^{-6}M/10^{-5}M < 0,005$ $10^{-6}M/10^{-4}M < 0,05$
$10^{-6}M$	$117,6 \pm 7,17$	6	$< 0,05$	
$10^{-5}M$	$178,63 \pm 14,3$	6	$< 0,001$	
$10^{-4}M$	$239,79 \pm 40,6$	6	$< 0,01$	

Tab. 1

*

Ausgangswert (= 100%) und Amplituden-
änderung = mittlere Größe der Ampli-
tude (Mittelwert)

**

mittlere Abweichung des Mittelwertes

p = Wahrscheinlichkeit (Signifikanz
des Effektes nach t-Verfahren be-
stimmt)

p bezogen auf die um den Faktor 10
bzw. 100 niedrigere Konzentration

+

n = Anzahl der bei der jeweiligen Kon-
zentrationen ausgewerteten Präparate

Buphenin	Tonusänderung $\Delta\%$	n	p (zur Ausgangs- länge)	p (zwischen den Konzentrationen)
$10^{-6}M$	$2,543 \pm 0,41$	7	$< 0,01$	$10^{-6}M/10^{-4}M < 0,001$ $10^{-5}M/10^{-4}M < 0,001$ $10^{-5}M/10^{-4}M < 0,005$
$10^{-5}M$	$5,636 \pm 1,65$	7	$< 0,01$	
$10^{-4}M$	$25,36 \pm 2,93$	7	$< 0,001$	
$10^{-3}M$	$36,26 \pm 6,25$	4	$< 0,001$	

Tab. 2 Die Änderung des Grundtonus ($\Delta\%$) bezogen auf die
Ausgangslänge.
Die mittlere Länge der Präparate betrug 14,8 mm.
Dieser Wert wurde als die Ausgangslänge (= 100%)
bezeichnet.

Ab 10^{-5} M verstärkte Buphenin den Grundtonus. Die in Tabelle 2 angegebenen Werte für den Tonus wurden aus dem Abstand zwischen dem tiefsten Punkt der Kontraktionsamplitude vor Zugabe (Ausgangsreaktion) und dem tiefsten Punkt der Kontraktionsamplitude nach Gabe der jeweiligen Konzentration errechnet. Sie geben die Verkürzung des Präparates in % (Δ %) bezogen auf die gemessene Ausgangslänge (= 100%) an. Die Ergebnisse sind in Abb. 4 und 5 dargestellt.

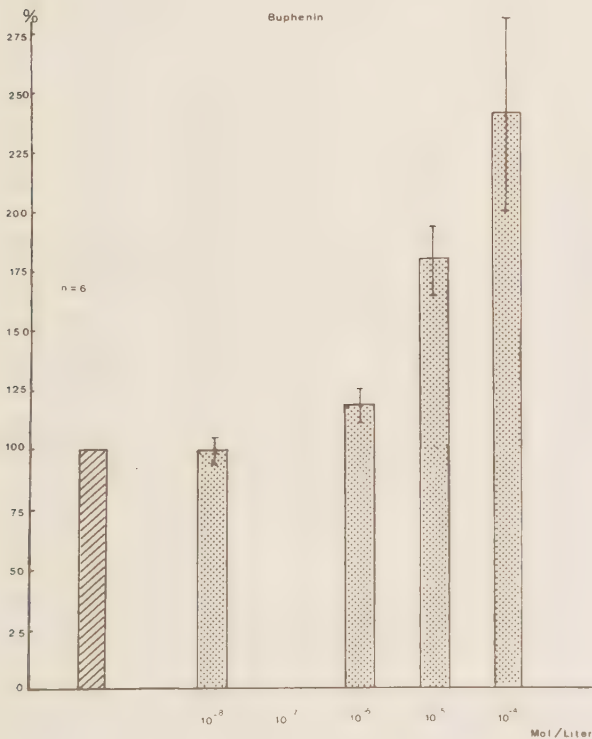


Abb. 4 Verstärkung der Kontraktionsamplitude durch Buphenin bezogen auf die Ausgangsamplitude.

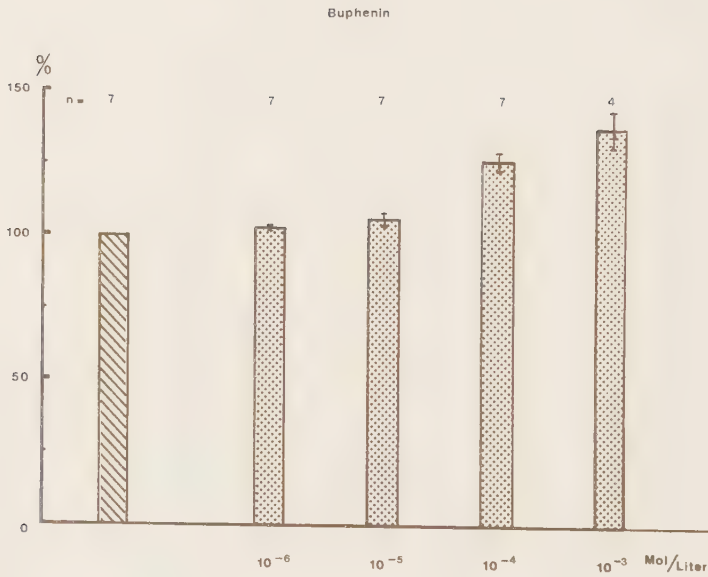


Abb. 5 Verkürzung der Präparate (Zunahme des Tonus) durch Buphenin bezogen auf die gemessene Ausgangslänge.

2) Fenoterol-Hydrobromid

Bereits $10^{-10}M$ dieser Substanz konnten die phasische Aktivität sowie den Grundtonus hemmen. Dieser Effekt ließ sich zwei Stunden nach dem Auswaschen wiederholen (Abb. 6). Dabei verringerte sich die mittlere Amplitude um etwa ein Viertel. Diese Wirkung trat sofort nach der Applikation ein; sie ließ in einigen Fällen noch innerhalb von 10 min. nach. Bei insgesamt sieben Präparaten betrug die Amplitude bei $10^{-4}M$ nur noch durchschnittlich 25% des Ausgangswertes; darunter waren drei Präparate, deren Aktivität vollkommen ausgelöscht war.

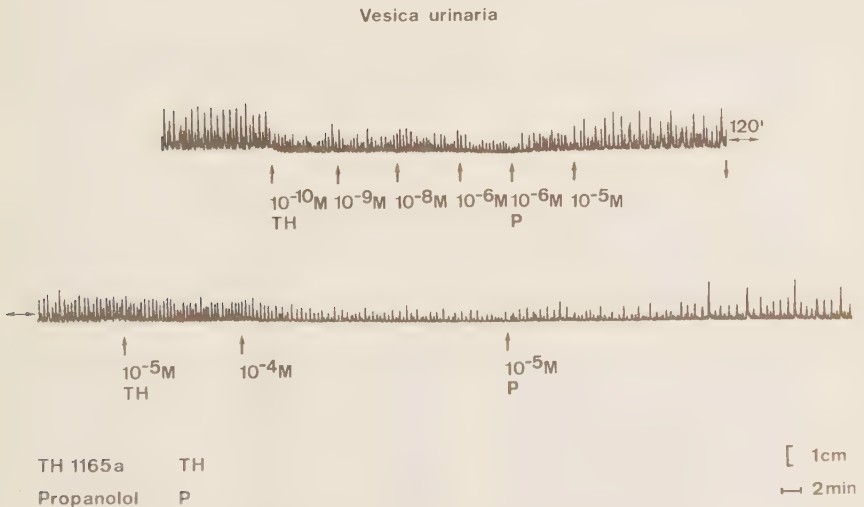


Abb. 6 Originalregistrierung der Wirkung von Fenoterol-Hydrobromid in McEwen-Lösung bei $37^{\circ}C$ ($\downarrow$ =Auswaschen)

Fenoterol hemmte auch in hohen Konzentrationen nicht irreversibel, denn 10 bis 20 min. später (nach Auswaschen) waren die Präparate wieder spontan aktiv. Aus Tabelle 4 kann ersehen werden, daß mit Erhöhung der Konzentration

die Präparate im Grundtonus nachlassen; bei $10^{-4}M$ ergab sich eine Erschlaffung der Präparate um durchschnittlich 7% der Ausgangslänge. Die Änderung des Tonus und der Amplitude war signifikant für alle Konzentrationen (Tab. 4 und 5).

TH 1165a	Amplitude (%)	n	p (zur Ausgangs- amplitude)	p (zwischen den Konzentrationen)
$10^{-10}M$	$72,01 \pm 7,29$	10	$< 0,01$	$10^{-10}M/10^{-4}M < 0,00$
$10^{-8}M$	$62,97 \pm 8,26$	11	$< 0,001$	$10^{-8}M/10^{-4}M < 0,00$
$10^{-6}M$	$54,87 \pm 9,85$	11	$< 0,001$	$10^{-6}M/10^{-4}M < 0,05$
$10^{-5}M$	$37,69 \pm 8,14$	8	$< 0,001$	
$10^{-4}M$	$25,102 \pm 5,03$	7	$< 0,001$	

Tab. 3 Die mittlere Amplitude in Prozent bezogen auf die Größe der Ausgangsamplitude.

TH 1165a	Tonusänderung Δ (%)	n	p (zur Ausgangs- länge)
$10^{-10}M$	$-2,97 \pm 0,54$	5	$< 0,001$
$10^{-8}M$	$-3,65 \pm 0,72$	7	$< 0,001$
$10^{-6}M$	$-5,45 \pm 1,04$	8	$< 0,001$
$10^{-5}M$	$-5,53 \pm 1,23$	9	$< 0,001$
$10^{-4}M$	$-7,1 \pm 1,32$	10	$< 0,001$

Tab. 4 Nachlassen des Grundtonus ($\Delta\%$) bezogen auf die Ausgangslänge der Präparate.
Die mittlere Länge der Präparate betrug 11,2 mm; dieser Wert wurde als die Ausgangslänge (= 100%) festgelegt.

TH 1165 a

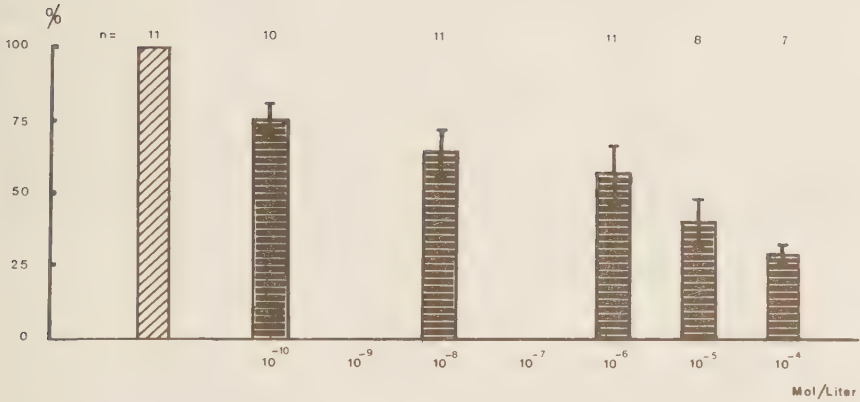


Abb. 7 Abnahme der mittleren Amplitudengröße der Präparate durch Fenoterol-Hydrobromid.

TH 1165 a

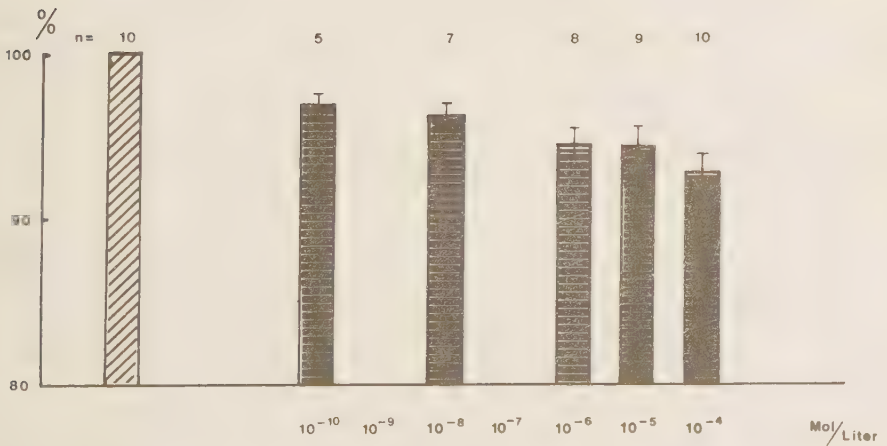


Abb. 8 Nachlassen des Tonus der Präparate durch Fenoterol-Hydrobromid.

Um die Ursache der Blasenerschaffung durch Fenoterol-Hydrobromid zu untersuchen, wurden die Substanzen Propranolol und Dichlorisoproterenol zur Prüfung herangezogen: die beiden Stoffe wirkten ab $10^{-6}M$ antagonistisch (Abb. 6 und 9).

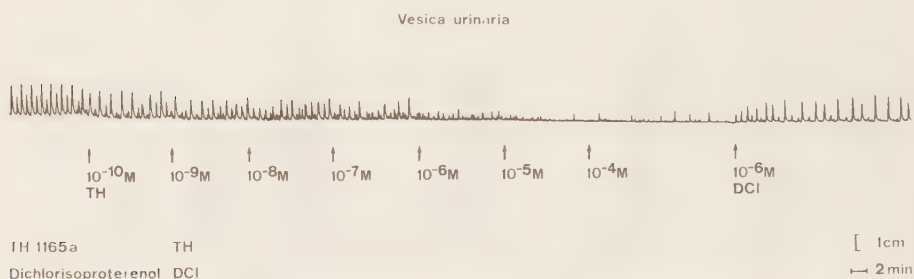


Abb. 9 Originalregistrierung eines mit Fenoterol-Hydrobromid vorbehandelten Präparates in McEwen-Lösung ($37^{\circ}C$) und die antagonistische Wirkung des beta-adrenergen Blockers DCI in einer um den Faktor 100 niedrigeren Konzentration.

3) Oxyfedrin

In allen sechs Versuchen verstärkten Konzentrationen ab $10^{-5}M$ die phasische Aktivität, und zwar sowohl Amplitude als auch Frequenz und bei $10^{-4}M$ zusätzlich den Grundtonus (Abb. 10). Oxyfedrin wirkte jedoch schwächer als Buphenin (vergl. Abb. 3).

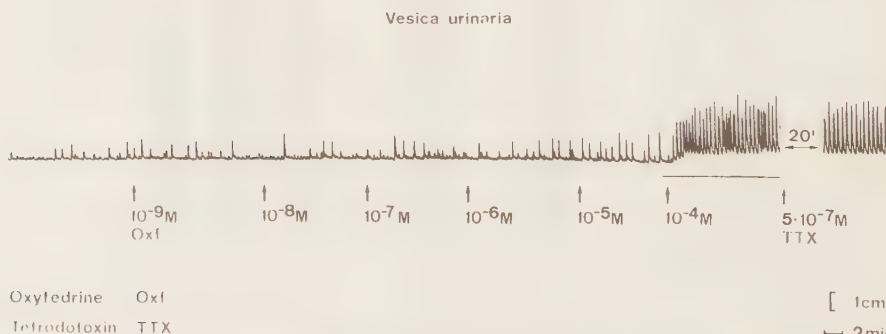


Abb. 10 Originalregistrierung der Wirkung von Oxyfedrin bei der Harnblase in McEwen-Lösung ($37^{\circ}C$) TTX zeigt keine sichtbare Änderung.

4) Isoxsuprin

Isoxsuprin in vier Versuchen geprüft, wirkt ähnlich wie Oxyfedrin und Buphenin: $10^{-5}M$ vergrößerten die Amplituden der phasischen Aktivität und $10^{-4}M$ zusätzlich den Grundtonus (Abb. 11). $10^{-3}M$, die bei zwei Präparaten angewandt wurden, erhöhten die Frequenz der phasischen Aktivität und verstärkten den Grundtonus erheblich, so daß ähnlich wie bei Buphenin die Amplitude im Sinne eines unvollständigen Tetanus abnahm. Mehrmaliges Auswaschen hob die Wirkung fast vollständig auf. Die Aktivität war nur wenig gegenüber dem Ausgangswert erhöht, die Wirkung des Isoxsuprins also auch reversibel.

Vesica urinaria

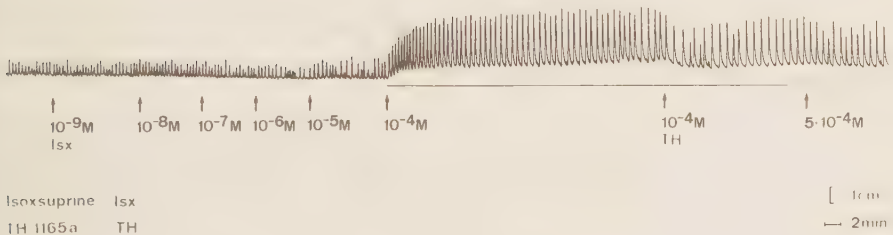


Abb. 11 Originalregistrierung der Wirkung von Isoxsuprin bei der isolierten Harnblase in McEwen-Lösung (37°C)
Fenoterol-Hydrobromid hat einen hemmenden Einfluß.

B) Die Wirkung einiger spezifischer Substanzen auf die Effekte der arylalkylierten Sympathomimetica und die gegenseitige Beeinflussung mehrerer bisher untersuchter Pharmaka

- 1) um zu prüfen, ob die durch Buphenin hervorgerufene Verstärkung der Aktivität auf eine Beteiligung nervöser Strukturen, cholinergischer und/oder adrenerger Mechanismen zurückzuführen ist, wurde die Wirkung verschiedener Substanzen mit spezifischen Eigenschaften untersucht:

- a) Das Neurotoxin Tetrodotoxin (10^{-9} - 10^{-6} g/ml) hatte keinen Einfluß.
 - b) Atropin (10^{-7} - 10^{-5} g/ml), welches die cholinergen Rezeptoren blockiert, wirkte nicht.
 - c) Phentolamin (10^{-7} - 10^{-5} g/ml), welches die alpha-adrenergen Rezeptoren blockiert, rief eine sichtbare Steigerung des Tonus und auch der phasischen Aktivität hervor. Buphenin war in seiner Wirkung weder durch die alpha-Rezeptorenblockade beeinflußt, noch bei gleichzeitiger zusätzlicher Blockade der cholinergen Rezeptoren durch Atropin.
- 2) Einen antagonistischen Effekt auf die Wirkung von Fenoterol-Hydrobromid bei der Harnblase hatten folgende Substanzen:
- a) Propranolol in einer Konzentration von 10^{-6} M und 10^{-5} M (zwei Präparate) (Abb. 6).
 - b) DCI in einer Konzentration von 10^{-6} M (Abb. 9) (zwei Präparate).
- 3) a) Cyclisches AMP (10^{-5} M und 10^{-4} M) bewirkte keine Änderung der Aktivität einer mit Oxyfedrin vorbehandelten Blase.
- b) Eine mögliche Beteiligung neurogener Strukturen konnte durch die Gabe von Tetrodotoxin (5×10^{-7} M) ausgeschlossen werden, da diese ohne Einfluß blieb (Abb. 10) (drei Präparate).
- 4) Bei einer mit Buphenin oder auch Isoxsuprin vorbehandelten Harnblase hat eine äquimolare Konzentration von Fenoterol-Hydrobromid einen hemmenden Effekt (Abb. 11). Grundtonus, Amplitude und die Frequenz der phasischen Kontraktionen verminderten sich.
- 5) Bei einer mit Fenoterol-Hydrobromid vorbehandelten Harnblase (Hemmung der phasischen Kontraktionen) bewirkte
- a) Buphenin (vier Präparate) sowie
 - b) Isoxsuprin (drei Präparate) eine starke Stimulation der phasischen Aktivität verknüpft mit einer Verstärkung des Grundtonus (Abb. 12).

Vesica urinaria

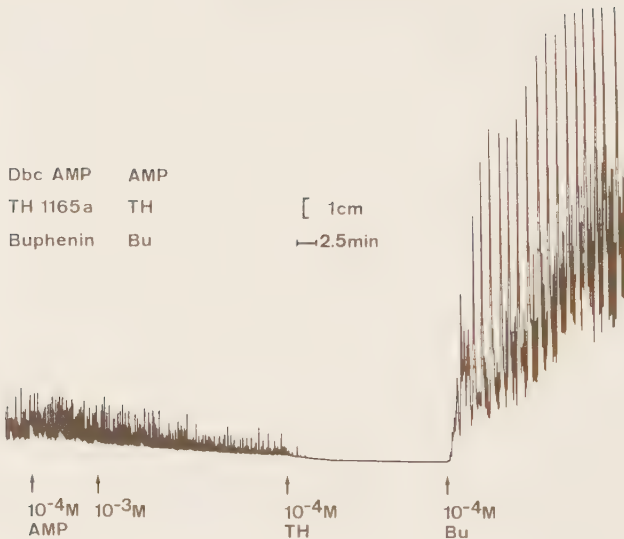


Abb. 13 Buphenin ruft bei einer mit cyclischem AMP und Fenoterol-Hydrobromid vorbehandelten Harnblase eine besonders ausgeprägte Verstärkung des Grundtonus und der phasischen Aktivität hervor.

C) Der Einfluß der erniedrigten Temperatur (24°C) und der erhöhten Temperatur (42°C) auf die Effekte von Buphenin und Fenoterol-Hydrobromid bei der isolierten Harnblase.

1) Die Wirkung der Temperaturerniedrigung (T = 24°C)

a) auf die Aktivität der Präparate vor der Applikation der Pharmaka.

In Vorversuchen wurde festgestellt, daß schnelle und kurzzeitige Temperatursenkung auf das Präparat als Reiz wirkte, d.h. das Präparat kontrahierte sich tonisch. Besonders augenfällig war bei mehr als 10 Experimenten mit Temperaturen von 23°C bis 24°C, daß die Frequenz der phasischen Kontraktionen und die Amplitude deutlich herab-

gesetzt waren und daß die Präparate eine persistierende tonische Kontraktion aufwiesen. Bei insgesamt 11 Versuchen war die Frequenz verringert: 1 bis 2 Kontraktionen/min. im Gegensatz zu 3 bis 4 Kontraktionen/min. bei 37°C (Abb. 14a und 15b). Mehrere Vorversuche mit Präparaten von Rattenharnblasen zeigten bei gleicher Temperatur ähnliches.

Die Präparate wurden sofort in Lösung von 24°C gebracht, da die Bäder aufgrund des Versuchsaufbaus nicht von 37°C auf 23° - 24°C abgekühlt werden konnten.

b) auf den Effekt von Buphenin

Buphenin (sechs Präparate) hatte bei $10^{-5}M$ bis $10^{-3}M$ den Grundtonus deutlich verstärkt und die Frequenz erhöht. $10^{-3}M$ löschten jedoch die phasische Aktivität nicht aus, wie dies bei Temperaturen von 37°C regelmäßig geschah. $10^{-4}M$ verstärkte hauptsächlich den Grundtonus ohne wesentliche Änderung der phasischen Aktivität. Die Wirkung der gleichen Bupheninkonzentration war bei erniedrigter Temperatur ungefähr 10 mal schwächer (Abb. 14a). Dies geht aus dem Vergleich mit den Versuchen bei 37°C hervor.

c) auf den Effekt von Fenoterol-Hydrobromid

$10^{-7}M$ bis $10^{-4}M$ führten bei erniedrigter Temperatur zu einem Nachlassen des Grundtonus, welches vergleichbar mit dem bei 37°C war. Die phasische Aktivität blieb fast unbeeinflusst, erst bei $10^{-3}M$ nahm die Frequenz etwas ab (fünf Präparate) (Abb. 15b).

2) Die Wirkung der erhöhten Temperatur ($T=42^{\circ}C$)

a) auf die Aktivität der Präparate vor Applikation der Pharmaka.

Mit der Erhöhung der Temperatur von 37°C auf 42°C stieg die Frequenz der phasischen Aktivität etwa auf das Doppelte an (Abb. 14b und 15b). Gleichzeitig nahm die Ampli-

Vesica urinaria

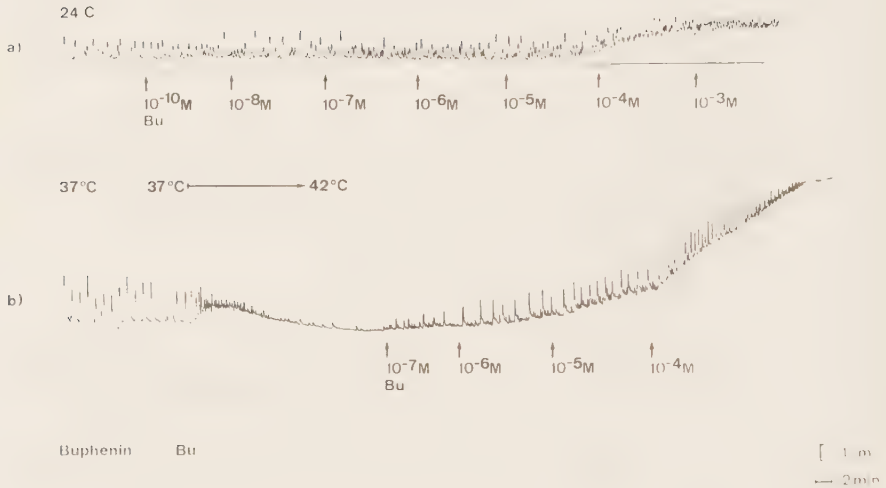


Abb. 14 Gegenüberstellung der Wirkung von Buphenin in McEwen-Lösung bei isolierten Harnblasenpräparaten
Präparat a) bei 24°C
Präparat b) bei 42°C (dargestellt wird außerdem die Wirkung der Temperaturerhöhung von 37°C auf 42°C)

tude ab. Bei drei von vier Organen hielt der Effekt nur ca. 10 min. an, beim vierten Organ dauerte es länger. Als dann aber Fenoterol-Hydrobromid appliziert wurde, verringerte sich die Frequenz. Mit der Erhöhung der Temperatur verstärkte sich auch der Grundtonus bei drei von vier Präparaten, beim vierten ließ er jedoch nach.

- b) Die Wirkung der erhöhten Temperatur ($T=42^{\circ}C$) auf die Effekte von Buphenin (Abb. 14, Präp. b).
Bei insgesamt vier Präparaten vergrößerten bereits $10^{-7}M$ die Amplitude. Bei zweien dieser Präparate verminderte

10^{-4} M die Amplitude infolge des starken Frequenzanstiegs. Dies bewirkte bei 37°C erst 10^{-3} M. In zwei Fällen wurde auch 10^{-3} M appliziert, wobei die phasische Aktivität fast völlig zurückging. Diese Wirkung war reversibel: mehrmaliges Auswaschen (innerhalb von 60 min.) hob diesen Effekt wieder auf.

- c) Die Wirkung der erhöhten Temperatur ($T=42^{\circ}\text{C}$) auf die Effekte von Fenoterol-Hydrobromid (Abb. 15, Präp. a). Es wurden sieben Versuche mit Fenoterol-Hydrobromid bei einer Temperatur von 42°C durchgeführt: bei einem zeigte Fenoterol-Hydrobromid keine Wirkung, bei den anderen Präparaten verminderte sich in drei Fällen die Amplitude. der Grundtonus bei vier Präparaten, die Frequenz nur bei einem. 10^{-4} M (vier Präparate) und 10^{-3} (ein Präparat) führten nicht wie bei der Temperatur von 37°C zu einem vollständigen Auslöschen der phasischen Aktivität.

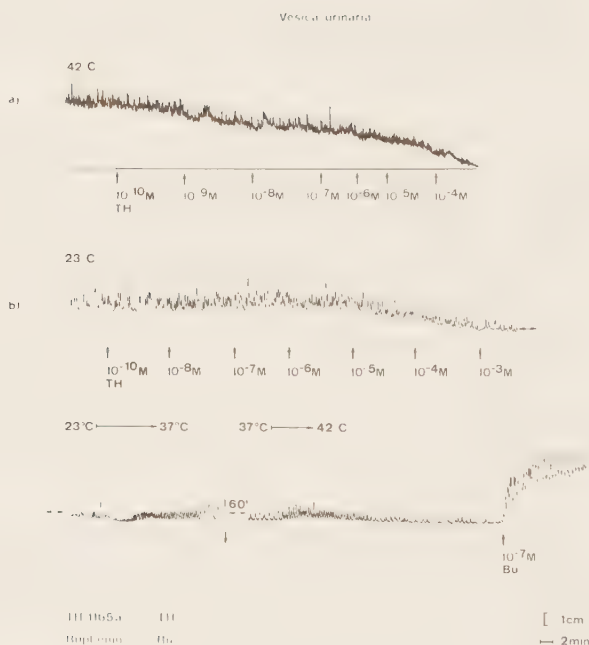


Abb. 15 Gegenüberstellung der Wirkung von Fenoterol-Hydrobromid bei isolierten Streifenpräparaten der Meerschweinchenharnblase

Präparat a) bei 42°C

Präparat b) bei 23°C (dargestellt wird die Erhöhung der Temperatur von 23°C auf 37°C, ohne Auswaschen, und der Effekt der Erhöhung von 37°C auf 42°C nach Auswaschen von Fenoterol-Hydrobromid. Buphenin (10⁻⁷M) bewirkt einen ausgeprägten Anstieg der phasischen Aktivität sowie des Grundtonus).

- D) Untersuchungen über die Abhängigkeit der Buphenin- und der Fenoterol-Hydrobromidwirkung von der K^+ -, Ca^{++} - und Mg^{++} -Ionenkonzentration

1) Kalium

a) Die Wirkung der K^+ -freien McEwen-Lösung

a₁) auf die Aktivität der Harnblase vor Applikation der Pharmaka.

Die Aktivität von sechs Präparaten wurde zunächst in McEwen-Lösung registriert; nachdem sich der Grundtonus stabilisiert und ein gleichmäßiges Niveau erreicht hatte, wurde die McEwen-Lösung durch K^+ -freie McEwen-Lösung ersetzt. Die Präparate reagierten sofort mit einer geringfügigen kurzzeitigen Verstärkung des Grundtonus (5 - 10 min.) und zum Teil auch der phasischen Aktivität, die sich jedoch danach stark verminderte. Bei einem der Präparate waren Grundtonus und phasische Aktivität sofort, ohne einen anfänglichen kurzfristigen Anstieg des Tonus, stark abgeschwächt.

Unter acht weiteren Präparaten, die sofort in K^+ -freie McEwen-Lösung gebracht wurden, waren fünf, deren phasische Aktivität mehr oder weniger deutlich vermindert bzw. ausgelöscht war. Aus diesem Grund wurde mit den ersten drei Präparaten kein Versuch durchgeführt.

a₂) auf die Effekte von Buphenin.

$10^{-5}M$ bis $10^{-3}M$ riefen eine Verstärkung der phasischen Kontraktionen und auch des Grundtonus hervor (sechs Präparate). Bei drei Präparaten, deren Aktivität vollkommen ausgelöscht war, wirkte erst die Dosis von $10^{-3}M$ verstärkend; ein Präparat reagierte ab $10^{-7}M$ bis $10^{-4}M$ mit einem ständigen Ansteigen des Grundtonus. Die phasische Aktivität wurde kaum beeinflusst (Abb. 16a).

a₃) auf die Effekte von Fenoterol-Hydrobromid.

Fenoterol-Hydrobromid hemmt ab $10^{-10}M$ in K^+ -freier McEwen-Lösung bei vier von insgesamt acht Präparaten

die phasische Aktivität und vermindert den Grundtonus. Die vier übrigen Präparate nahmen ab 10^{-10}M bis 10^{-7}M in ihrem Grundtonus leicht zu. Bei höheren Konzentrationen verringerte sich die Amplitude und der Grundtonus, ausgenommen ein Präparat.

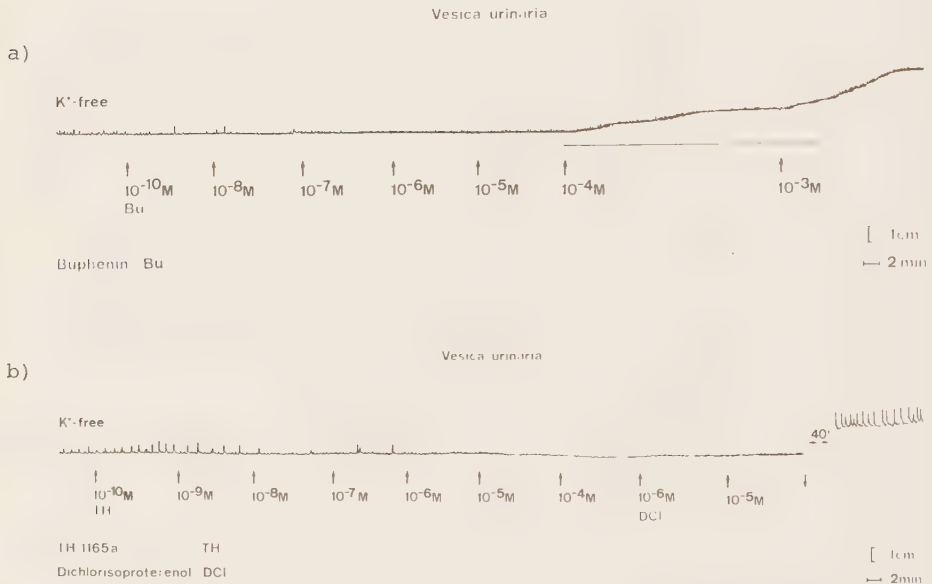


Abb. 16 Die Wirkung

a) von Buphenin

b) von Fenoterol-Hydrobromid

bei der Meerschweinchenharnblase in K⁺-freier McEwen-Lösung (37°C).

Buphenin verstärkt den Grundtonus, während die phasische Aktivität kaum beeinflusst wird.

Die Wirkung von Fenoterol-Hydrobromid wird im K⁺-freien Milieu von DCI nicht aufgehoben (vergl. dazu Abb. 9). Nach ca. 40 min. tritt nach mehrmaligem Auswaschen (↓) eine verstärkte Aktivität auf.

b) Die Wirkung der McEwen-Lösung mit 3-fachem K^+ -Ionen-
gehalt (= 1,260 g KCl/l Badflüssigkeit)

b₁) auf die Aktivität der Harnblase vor Applikation
der Pharmaka.

Bei drei Präparaten, die zunächst in Organbädern
mit normaler McEwen-Lösung fixiert wurden, stei-
gerte die Erhöhung der K^+ -Ionenkonzentration den
Grundtonus und die phasische Aktivität. Drei wei-
tere Organe, die sofort (also ohne Kontrolle in
normaler McEwen-Lösung) in Lösung mit 3-fachem
 K^+ -Gehalt gebracht wurden, wiesen eine ähnliche
Verstärkung des Grundtonus und der phasischen
Aktivität auf. Die Frequenz stieg dabei von ca.
2 bis 4 Kontraktionen auf ca. 5 bis 6 Kontrak-
tionen pro Minute an.

b₂) auf die Effekte von Buphenin.

Die Lösung mit 3-fachem K^+ -Ionengehalt beeinflus-
ste die Bupheninwirkung nicht. $10^{-3}M$ erhöhten auch
hier die Frequenz derart stark, daß die Amplituden
im Sinne eines unvollständigen Tetanus abnahmen
(Abb. 17a). Nach mehrmaligem Auswaschen mit nor-
maler McEwen-Lösung waren die Organe wieder nor-
mal aktiv.

b₃) auf die Effekte von Fenoterol-Hydrobromid.

McEwen-Lösung mit 3-fachem K^+ -Gehalt hob die hem-
mende Wirkung des Fenoterol-Hydrobromid auf die
phasische Aktivität vollständig auf. Lediglich
die Wirkung auf den Grundtonus (Abnahme) blieb
erhalten (Abb. 17b).

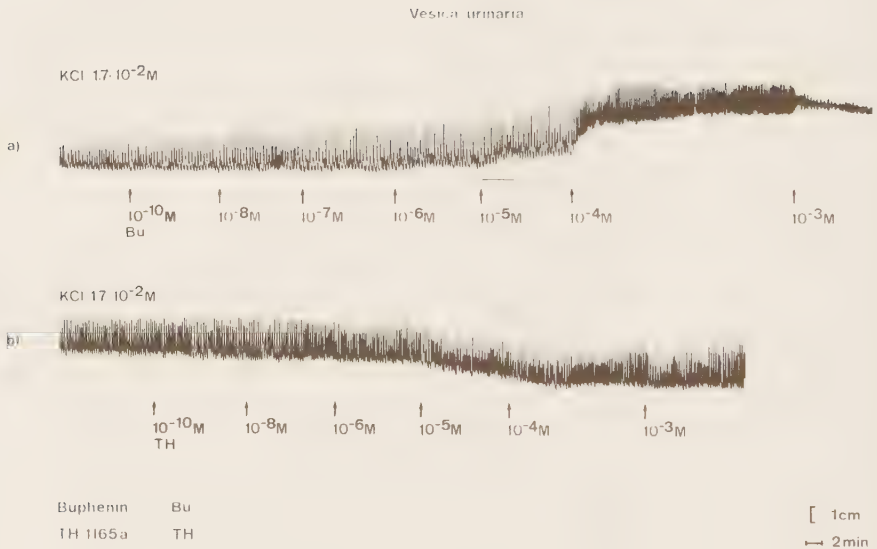


Abb. 17 Vergleichende Darstellung der Wirkung

a) von Buphenin

b) von Fenoterol-Hydrobromid

bei der Meerschweinchenharnblase in McEwen-Lösung mit 3-fachem K^+ -Ionengehalt ($37^\circ C$).

Als wesentliches Merkmal tritt bei beiden Substanzen eine vornehmlich auf die tonische Komponente beschränkte Wirkung auf.

2) Kalzium

a) Der Einfluß der McEwen-Lösung mit vermindertem Ca^{++} -Ionengehalt ($1/3$ des Normalwertes $\hat{=}$ $0,08 \text{ g CaCl}_2/1 \text{ Badflüssigkeit}$)

a₁) auf die Aktivität der Harnblase vor Applikation der Pharmaka.

In vier Versuchen hob die Erniedrigung der Ca^{++} -Ionenkonzentration auf $1/3$ des Normalwertes die phasische Aktivität fast völlig auf (bei K^+ -freier Lösung reagierten die Präparate ähnlich). Bei dreien der Präparate nahm zusätzlich der Grundtonus ab.

a₂) auf den Buphenineffekt.

Buphenin (ab 10^{-6} M) verstärkt im Ca^{++} -defizitären Milieu die phasische Aktivität (zwei Präparate) (Abb. 18).

a₃) auf die Effekte von Fenotérol-Hydrobromid.

Die Verminderung der Ca^{++} -Ionenkonzentration beeinflusste die Effekte von Fenoterol-Hydrobromid nicht (zwei Präparate).

Vesica urinaria

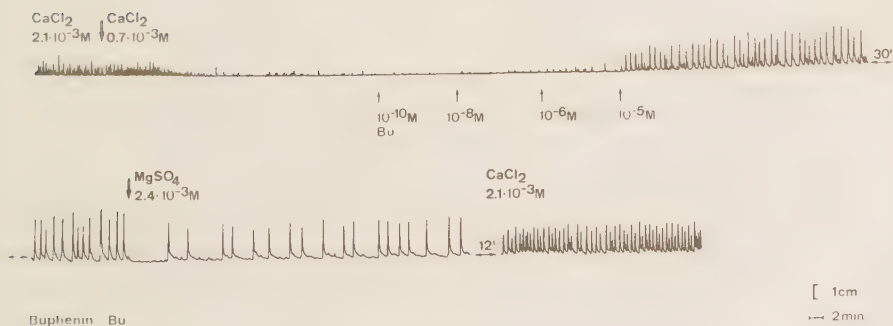


Abb. 18 Die Verminderung der Aktivität durch Erniedrigung des Ca^{++} -Ionengehalts und die Wirkung von Buphenin im Ca^{++} -defizitären Milieu. Mg^{++} hat einen antagonistischen Effekt auf die Bupheninwirkung; Ca^{++} erhöht in Anwesenheit von Mg^{++} die Aktivität.

b) Der Einfluß der McEwen-Lösung mit 2-fachem Ca^{++} -Ionen-
gehalt ($\cong 0,48 \text{ g CaCl}_2/\text{l}$ Badflüssigkeit)

b₁) auf die Präparate vor Applikation der Pharmaka.

In Lösungen mit doppeltem Ca^{++} -Gehalt waren die
Amplituden bei unveränderter Frequenz vermindert.
Der Grundtonus blieb gleich stark. Diese Vermin-
derung der Amplitude trat sofort ein, sie hielt
jedoch nur kurzfristig (10 - 20 min.) an.

b₂) auf den Buphenineffekt.

Der erhöhte Ca^{++} -Gehalt beeinflusste Buphenin in
seiner Wirkung auf die Aktivität der Harnblase
nicht (zwei Präparate).

b₃) auf den Effekt von Fenoterol-Hydrobromid.

Die Lösung mit 2-fachem Ca^{++} -Gehalt hatte keinen
Einfluß auf die Wirkung von Fenoterol-Hydrobromid
auf die Aktivität der Harnblase.

b₄) auf die mit Buphenin bzw. Fenoterol-Hydrobromid
vorbehandelte Blase.

Wurde der Ca^{++} -Gehalt der McEwen-Lösung nach Vor-
behandlung der Präparate mit Buphenin (sechs Prä-
parate) bzw. Fenoterol-Hydrobromid (fünf Präparate)
auf das 2-fache erhöht, nahm die phasische Aktivi-
tät der Harnblase ab. Der Tonus hingegen verminder-
te sich kaum.

3) Magnesium

Die Wirkung der Applikation von Mg^{++} -Ionen (0,299
 $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ g/l Badflüssigkeit)

a) auf die nicht vorbehandelte Harnblase.

Die Anreicherung der McEwen-Lösung mit Mg^{++} -Ionen hatte
eine Verringerung der phasischen Aktivität zur Folge,
gleichzeitig nahm der Tonus ab (drei Präparate) (Abb. 19).

b) auf den Buphenineffekt.

Buphenin hatte in mit Mg^{++} -Ionen angereicherter McEwen-
Lösung ebenfalls einen tonisierenden Effekt (vier Prä-
parate).

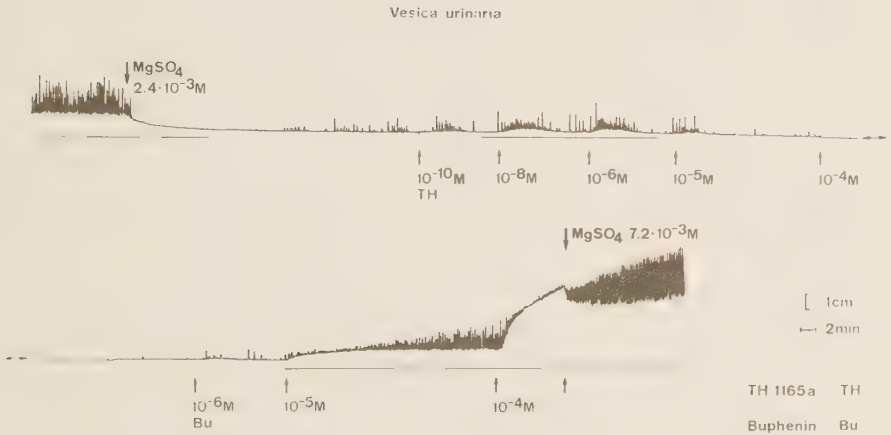


Abb. 19 Der Einfluß der Zugabe von Magnesiumionen auf die Aktivität einer isolierten Harnblase und die Wirkung von Fenoterol-Hydrobromid und Buphenin

c) auf den Effekt von Fenoterol-Hydrobromid.

Fenoterol-Hydrobromid (10^{-6}M bis 10^{-4}M) war in seiner hemmenden Wirkung entweder nicht beeinflusst (zwei Präparate) oder es zeigte sich sogar eine verstärkte phasische Aktivität (ein Präparat) (Abb. 19).

d) Magnesiumionen in 2-facher Menge der Krebs-Lösung

(0,598 $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ g/ml pro Liter Badflüssigkeit) bewirkten bei dem mit Buphenin (10^{-4}M) kontrahierten Detrusormuskel eine Abnahme des Tonus und/oder eine Verstärkung der Amplitude der phasischen Kontraktionen (fünf Präparate) (Abb. 19 unten).

Auch in Ca^{++} -armer Lösung wirkte Mg^{++} dem Buphenineffekt entgegen (Abb. 18). Bei der mit Fenoterol-Hydrobromid (10^{-4}M) vorbehandelten Harnblase hemmt Mg^{++} ebenfalls, vor allem die phasische Aktivität (fünf Präparate).

Diskussion

Mehrere Autoren berichteten über Wirkung und Anwendung folgender Substanzen als Wehenhemmstoffe:

Isoxsuprin	(Bishop, Henricks zit.n. W. Boden, 1970; Waelen, M.J.G.A., 1964; Ariens, E.J. 1963)
Buphenin	(Bailer, Kepp u. Wolff, zit.n. W. Boden, 1970; Isselhard, W., 1969; Wiemers, K., 1951; Mosler, K.H., 1969)
Fenoterol-Hydrobromid	(Boden, W., von Crabben, H., 1970; Mosler, K.H., 1969; Maiss, Ch., 1972; Rominger, K.L., 1972)
Oxyfedrin	(Isselhard, W., 1969; Wiemers, K., 1951)
Isoprenalin	(Isselhard, W., 1969; Wiemers, K., 1951; De Sy, W., 1970; Mosler, K.H., 1970).

Sie schreiben diesen Substanzen eine beta-adrenergische Wirkung zu. Isoprenalin wurde in die Untersuchungen mit einbezogen, da in der Literatur über keine wesentlichen Wirkungsunterschiede zwischen diesem klassischen beta-Sympathomimeticum und den arylalkylierten Sympathomimetica berichtet wurde. Es wurden isolierte Detrusormuskelpreparate vom Meerschweinchen zur systematischen Untersuchung mit diesen Substanzen verwendet. Pharmakologische Studien mit Tieren verschiedener Gattungen haben ergeben, daß in der Harnblase (M. detrusor) allgemein sowohl cholinerge als auch alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren existieren (Greven, K., 1972; de Groat, W., 1971; De Sy, W., 1970; Edvardsen, P., 1968; Hukovic, S., 1965; Creed, K.E., 1971; Ursillo, R.C., 1956; Michailov, M.Ch., 1974). Eigentlich wurde erwartet, daß alle oben aufgeführten Substanzen hemmend (durch Stimulation der beta-adrenergen Rezeptoren) auf die Harnblase wirken. Dies war nur bei Isoprenalin und Fenoterol-Hydrobromid der Fall; Buphenin, Isoxsuprin und Oxyfedrin bewirkten stets in Konzentrationen

ab 10^{-6} M bzw. 10^{-5} M eine Verstärkung der Aktivität. Isoprenalin (ab 10^{-7} M) verminderte deutlich die phasische Aktivität; gleichzeitig nahm der Grundtonus ab. Dies scheint auf eine Stimulation der beta-adrenergen Rezeptoren zurückzuführen zu sein, denn Propranolol wirkt antagonistisch (Brody, M., 1966, 1967; De Sy, W., 1970; Edvardsen, P., 1968; Wolfson, S.; Schätzle, R., 1975). Auch Fenoterol-Hydrobromid hemmt die Aktivität; die Amplitude der phasischen Kontraktionen und auch der Tonus nahmen dosisabhängig ab. Da die beta-adrenergen Blocker Propranolol und DCI antagonistisch auf den Effekt von Fenoterol-Hydrobromid wirken, kann man eine Stimulation der beta-adrenergen Rezeptoren durch Fenoterol-Hydrobromid annehmen. Wie bereits erwähnt, hatte Buphenin wie auch Isoxsuprin und Oxyfedrin nicht die erwartete hemmende Wirkung auf die Aktivität der isolierten Harnblase. In der Literatur wird nämlich diesen Substanzen eine Stimulation der beta-adrenergen Rezeptoren mit Erschlaffung der glatten Muskulatur zugeschrieben. In allen Experimenten konnte stets sowohl mit Buphenin (ab 10^{-6} M) als auch Isoxsuprin (ab 10^{-5} M) und Oxyfedrin (ab 10^{-5} M) eine Verstärkung der Aktivität der Harnblasenpräparate hervorgerufen werden.

Es besteht völlige Unklarheit darüber, weshalb einerseits Isoprenalin und Fenoterol-Hydrobromid hemmend und Buphenin, Isoxsuprin und Oxyfedrin andererseits fördernd auf ein und dieselben Organe wirken, obgleich sie sich in ihrer chemischen Struktur doch nur geringfügig unterscheiden.

Um eine mögliche Beteiligung neurogener Strukturen bei der durch Buphenin (bzw. Oxyfedrin und Isoxsuprin) ausgelösten Verstärkung der Aktivität auszuschließen, wurden die Nervelemente des Detrusormuskels durch Tetrodotoxin (TTX), ein Nervengift (5×10^{-6} g/ml), geblockt. Da TTX die Effekte der drei Sympathomimetica nicht beeinflusste, kann daraus gefolgert werden, daß die Wirkung dieser Stoffe einen myogenen und nicht neurogenen Ursprung hat.

Eine Beteiligung cholinerg und/oder adrenerger Mechanismen kann durch Hinzufügen von alpha-adrenergen und cholinergen Blockern geprüft werden. Wiemers (1951) schrieb dem Buphenin keine cholinerge Wirkung zu, da Atropin keinen Einfluß hatte. Der in den vorliegenden Untersuchungen bei der Meerschweinchenharnblase geprüfte alpha-adrenerge Blocker Phentolamin (10^{-7} g/ml bis 10^{-5} g/ml) sowie der cholinerge Blocker Atropin (10^{-7} g/ml bis 10^{-5} g/ml) hatten für sich allein oder auch gemeinsam appliziert den Buphenineffekt nicht beeinflußt. Dieses Ergebnis kann so interpretiert werden, daß die Bupheninwirkung (Verstärkung der Aktivität) ihren Ursprung nicht in einer Stimulation alpha-adrenerger und/oder cholinergischer Rezeptoren hat, sondern einem bisher noch unbekannten Mechanismus zugeschrieben werden muß.

Mit der gegenseitigen Beeinflussung der untersuchten Substanzen sollte geprüft werden, ob sich durch eine Vorbehandlung bzw. Kombination mit anderen Sympathomimetica die Effekte verändern. Anhaltspunkte dafür gaben diese Untersuchungen nicht: Fenoterol-Hydrobromid hatte bei Vorbehandlung der Präparate mit Buphenin bzw. Isoxsuprin gleichfalls einen hemmenden Effekt; Isoxsuprin und Buphenin hatten bei Vorbehandlung mit Fenoterol-Hydrobromid weiterhin eine verstärkende Wirkung auf die Aktivität der Harnblase.

Alle in dieser Arbeit beschriebenen Versuche fanden in McEwen-Lösung statt, die keine Mg^{++} -Ionen enthält und auch von Hukovic (1964), Burn und Large (1964) verwendet wurde. Kontraktion und Spaltung von ATP setzen die Anwesenheit von Mg^{++} -Ionen voraus. Trotzdem waren die Präparate im Mg^{++} -freien Milieu über acht Stunden im isolierten Zustand aktiv. Paton (1970) stellte fest, daß beim M. detrusor des Kaninchens die spontane Aktivität verstärkt wurde, wenn er Mg^{++} -freie Krebs-Lösung verwendete, die dann ungefähr der McEwen-Lösung entspricht. Nach Mackenzie Walser (1967) kann eine Änderung der extrazellulären Mg^{++} -Ionenkonzentration eher toleriert werden, als die anderer Kationen; in einigen Fällen bleibt der fast vollständige Entzug ohne Effekt auf den Organismus. Mehrere Autoren beobachteten eine verstärkte Kon-

traktilität bei Blutgefäßen durch Mg^{++} (zit.n. Mackenzie Walser); Somlyo (1966) konnte jedoch keine Kontraktion bei Blutgefäßen durch die Ergänzung von $MgCl_2$ oder $MgSO_4$ feststellen. Auf die Aktivität der Meerschweinchenblase wirkte die Anreicherung der McEwen-Lösung mit Mg^{++} -Ionen in der Konzentration wie sie Krebs-Lösung enthält, hemmend, die phasischen Kontraktionen verminderten sich und der Grundtonus nahm ab. Buphenin behielt seinen tonisierenden Effekt in Mg^{++} -haltiger McEwen-Lösung bei. Auch Fenoterol-Hydrobromid wurde in seiner Wirkung nicht beeinflusst. Wurde jedoch Mg^{++} in 2-facher Menge den mit Buphenin bzw. Fenoterol-Hydrobromid vorbehandelten Harnblasen im Organbad hinzugefügt, nahm die Aktivität ab.

In K^+ -freier Lösung war die spontane mechanische Aktivität stark herabgesetzt, bzw. fast ausgelöscht. Paton beschrieb jedoch eine gegensätzliche, also verstärkende Wirkung durch K^+ -freie Krebs-Lösung beim M. detrusor des Kaninchens. Wahrscheinlich besteht eine Beziehung zwischen Mg^{++} - und K^+ -Ionen bezüglich der Aktivität, denn McEwen-Lösung enthält keine Mg^{++} -Ionen. Um zu untersuchen, ob Buphenin möglicherweise die K^+ -Permeabilität beeinflusste bzw. über eine Änderung derselben wirkte, wurden Versuche mit K^+ -freien Lösungen und in Lösungen mit der 3-fachen K^+ -Ionenkonzentration durchgeführt. Buphenin war jedoch in seiner Wirkung durch die Variation des K^+ -Ionengehalts nicht verändert. Bei Paton (1970) bewirkte die Ergänzung von K^+ -Ionen auf den normalen Wert der Krebs-Lösung eine Hemmung der Aktivität, während bei der Meerschweinchenharnblase eine Ergänzung von K^+ -Ionen auf das 3-fache des Normalwertes zu einer deutlichen Verstärkung der phasischen Aktivität sowie einer Erhöhung des Tonus führte. Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise auf die Verwendung einer anderen Lösung und/oder eines anderen Präparates zurückführen. Buphenin wirkte ab $10^{-6}M$ verstärkend; bei $10^{-3}M$ waren die Amplituden der phasischen Kontraktionen nahezu ausgelöscht, weil die 3-fache K^+ -Ionenkonzentration noch zusätzlich zu einer Erhöhung der Frequenz beitrug.

Fenoterol-Hydrobromid war in K^+ -freier Lösung in seiner hemmenden Wirkung auf die Aktivität der Harnblase nicht beeinflusst; wurde die K^+ -Ionenkonzentration auf das 3-fache erhöht, blieb auch bei Fenoterol-Hydrobromid $10^{-3}M$ die phasische Aktivität im Gegensatz zu normaler McEwen-Lösung erhalten, lediglich der Grundtonus nahm ab. Grundsätzlich kann gesagt werden, daß durch eine Variation der K^+ -Ionenkonzentration die Wirkung der beiden Pharmaka nicht beeinflusst wurde.

Ca^{++} -freie Krebs-Lösung wirkte hemmend auf die spontane Aktivität der Kaninchenharnblase (Paton, 1970). Beim Meerschweinchen konnte durch eine Verminderung der Ca^{++} -Ionenkonzentration auf $1/3$ des Normalwertes ebenfalls eine Hemmung der Aktivität festgestellt werden. Dies beobachtete auch Creed (1971). Sie stellte zudem fest, daß die Erhöhung des Ca^{++} -Gehalts auf das 2-fache des Normalwertes die spontanen Aktionspotentiale beseitigte. Die Entstehung der Spikes führt sie nicht auf einen Na^+ -Einstrom, sondern auf einen Ca^{++} -Einstrom zurück.

Buphenin und Fenoterol-Hydrobromid wurden in ihrer Wirkung durch Veränderung des Ca^{++} -Gehalts nicht beeinflusst. Erhöhte man den Ca^{++} -Gehalt nach Vorbehandlung der Präparate mit Buphenin bzw. Fenoterol-Hydrobromid ($10^{-4}M$) auf das 2-fache, so hatte dies einen überwiegend hemmenden Einfluß auf die phasische Aktivität.

Bei $24^{\circ}C$ war die phasische Aktivität der Harnblase deutlich herabgesetzt. Die Ergebnisse von Paton (1970) sowie eigene Vorversuche ergaben bei kurzfristigem Kältereiz eine sofortige Kontraktion des Präparates gefolgt von einer temporären Hemmung der spontanen Kontraktionen, die nach Paton nur Ca^{++} - und energieabhängig sei. Sie sei nicht auf eine Wechselwirkung von Rezeptoren für Acetylcholin, Noradrenalin und Histamin zurückzuführen; auch bestehe keine Abhängigkeit der Kontraktionen von einer Membrandepolarisation, Magnesium oder der Aktivität der Transport-ATPase.

Buphenin rief ab $10^{-4}M$ nur eine tonische Kontraktion ohne wesentliche Steigerung der phasischen Aktivität hervor; eine leichte Erhöhung der Frequenz trat bei $10^{-3}M$ auf. Dabei war die Aktivität nicht wie bei $37^{\circ}C$ ausgelöscht. Anscheinend bewirkte die erniedrigte Temperatur eine nur abgeschwächte Reaktion; die Reaktionsgeschwindigkeit war kaum verlangsamt. Auch der Effekt von Fenoterol-Hydrobromid war schwächer. Bei $10^{-4}M$ nahm zwar der Tonus ab, die phasische Aktivität blieb erhalten und war nicht wie bei $37^{\circ}C$ ganz aufgehoben.

Die erhöhte Temperatur ($42^{\circ}C$) änderte in der Wirkung der Substanzen (Buphenin fördernd, Fenoterol-Hydrobromid hemmend) auf die Aktivität der Harnblase im Vergleich zu Normalbedingungen nichts. Die Präparate reagierten auf den Temperaturanstieg mit einer kurzfristigen Erhöhung des Tonus und der Frequenz, wodurch sich die Amplitude verringerte. Weiter konnte beobachtet werden, daß Fenoterol-Hydrobromid ($10^{-4}M$) bei $42^{\circ}C$ die Aktivität nicht wie bei $37^{\circ}C$ aufhob; dies kann vermutlich der von vornherein gesteigerten Aktivität zugeschrieben werden. Buphenin bewirkte bei erhöhter Temperatur mit einer etwa um den Faktor 10 niedrigeren Konzentration die gleiche Verstärkung der Aktivität wie bei Normaltemperatur. Die erhöhte bzw. erniedrigte Temperatur beeinflusste weniger die Reaktionsgeschwindigkeit als vielmehr die Wirkung der Substanzen, die verstärkt bzw. abgeschwächt war.

Die glatte Muskulatur der Meerschweinchenharnblase besitzt anscheinend einen noch unbekannten Mechanismus für die Kontraktion, der sich von außen beeinflussen läßt (Pharmaka, elektrischer Reiz, Röntgenstrahlen, Kältereiz), aber der sich mit den bisher bekannten Wirkungsmechanismen von der glatten Muskulatur nicht erklären läßt. Ob aber die Ergebnisse von einer Tierspezies auf eine andere übertragen werden können, kann nicht vorbehaltlos gesagt werden. McLean und Burnstock (1967) haben Unterschiede feststellen können, wie auch Edvardsen (1968), der zwei Streifenpräparate von menschlichen Harnblasen untersuchte. Ihm fiel dabei die Antwort der alpha-Rezeptoren auf.

Zusammenfassung

Am isolierten Streifenpräparat des M. detrusor vesicae wird der Einfluß der arylalkylierten sympathomimetischen Amine Buphenin, Fenoterol-Hydrobromid, Oxyfedrin, Isoxsuprin (und zum Vergleich Isoprenalin) auf die spontane mechanische Aktivität untersucht. Die Experimente finden in McEwen-Lösung statt, die keine Mg^{++} -Ionen enthält. Da sich die oben angeführten Pharmaka in ihrer chemischen Struktur sehr stark ähneln, wird ihnen eine gleichartige Wirkung zugeschrieben, nämlich einer Stimulation der beta-adrenergen Rezeptoren.

Isoprenalin hemmt die spontane Aktivität ab $10^{-7}M$, und zwar vorwiegend die phasischen Kontraktionen.

Oxyfedrin und Isoxsuprin verstärken ab $10^{-5}M$ die Amplituden und ab $10^{-4}M$ zusätzlich den Grundtonus.

Buphenin verstärkt Grundtonus und Amplitude ab $10^{-6}M$.

Fenoterol-Hydrobromid hemmt die spontane Aktivität (Abnahme des Tonus, Verminderung der Amplitudengröße) ab $10^{-10}M$.

Mehrere Substanzen mit spezifischer Wirkung werden herangezogen, um den Mechanismus der Wirkung von Buphenin zu untersuchen:

Tetrodotoxin (10^{-9} bis 10^{-6} g/ml), Atropin (10^{-7} bis 10^{-5} g/ml), Phentolamin (10^{-7} bis 10^{-5} g/ml) haben keinen Einfluß. Buphenin wirkt also weder neurogen, noch über cholinerge oder alpha-adrenerge Rezeptoren.

Die Effekte von Fenoterol-Hydrobromid können durch Propranolol ($10^{-6}M$ bis $10^{-5}M$) und Dichlorisoproterenol ($10^{-6}M$) aufgehoben werden. Daraus wird gefolgert, daß Fenoterol-Hydrobromid über eine Stimulation der beta-adrenergen Rezeptoren wirkt.

Eine äquimolare Konzentration von Fenoterol-Hydrobromid hat einen hemmenden Einfluß auf die von Buphenin bzw. Isoxsuprin bewirkte verstärkte Aktivität. Buphenin bzw. Isoxsuprin verstärken in äquimolarer Konzentration die spontane Aktivität einer mit Fenoterol-Hydrobromid vorbehandelten isolierten Harnblase.

Bei der Prüfung der Effekte von Buphenin und Fenoterol-Hydrobromid bei erniedrigter Temperatur (24°C) ergibt sich, daß beide Substanzen in ihrer Wirkung abgeschwächt sind.

Bei erhöhter Temperatur (42°C) wird der Buphenineffekt verstärkt; eine Wirkungssteigerung von Fenoterol-Hydrobromid im Sinne einer verstärkten Hemmung kann nicht festgestellt werden. Sie blieb möglicherweise verdeckt, da die Präparate allein aufgrund der erhöhten Temperatur sehr stark aktiv waren.

Die Variation der K^{+} -Ionenkonzentration (K^{+} -freie McEwen-Lösung bzw. Lösung mit 3-fachem K^{+} -Ionengehalt) hat auf die Effekte von Buphenin bzw. Fenoterol-Hydrobromid keine bemerkenswerte Auswirkung. Die phasische Aktivität ist in K^{+} -freier McEwen-Lösung nahezu aufgehoben, während die 3-fache K^{+} -Ionenkonzentration eine eklatante Steigerung der Aktivität hervorruft.

Die Veränderung des Ca^{++} -Ionengehalts in der McEwen-Lösung (Verminderung auf $1/3$ bzw. Erhöhung auf die 2-fache Ca^{++} -Ionenkonzentration) beeinflusste weder Buphenin noch Fenoterol-Hydrobromid in ihrer spezifischen Wirkung.

Die Anreicherung der McEwen-Lösung mit Mg^{++} -Ionen (entsprechend dem Anteil von Mg^{++} in Krebs-Lösung) führt zu keiner Änderung in der Wirkung von Buphenin bzw. Fenoterol-Hydrobromid auf die spontane Aktivität der Harnblase. Lediglich die Applikation der 2-fachen Mg^{++} -Ionenkonzentration hemmt die Aktivität der mit Buphenin vorbehandelten Präparate.

Die Ergebnisse führen zu der Erkenntnis, daß trotz der ähnlichen chemischen Struktur der arylalkylierten sympathomimetischen Amine entscheidende Unterschiede in der Wirkung auf die glatte Muskulatur vom M. detrusor vesicae bestehen. Während der Wirkungsmechanismus von Fenoterol-Hydrobromid auf eine Stimulation der beta-adrenergen Rezeptoren beruht, bleibt der von Buphenin ungeklärt.

Edwardsen, P.
Setekleiv, I.

Distribution of Adrenergic
Receptors in the Urinary Bladder
of Cats, Rabbits and Guinea-Pigs
Acta pharmacol. et toxicol.
26, 437 - 445 (1968)

Greven, K.

Über Harnblasenfüllung und
-entleerung
Hippokrates Jg. 43, Hft. 1
(1972)

de Groat, W.
Saum, R.

Adrenergic Inhibition in Mamma-
lian Parasympathetic Ganglia
Nature New Biology Vol 231
June 9 (1971)

Hukovic, S.
Rand, M.J.
Vanov, S.

Observations on an isolated
innervated Preparation of
Rat Urinary Bladder
Brit. J. Pharmacol. 24, 178 - 188
(1965)

Isselhard, W.

Chemical Structure of beta-
Receptor Stimulating Substan-
ces and Cardiovascular function
Circulatory drugs - North Holland
Publ. Comp., Amsterdam S. 22 ff.
(1969)

Köhler, E.
Noack, E.
Wirth, K.

Über den Einfluß der extracel-
lulären Wasserstoffionenkonzen-
tration auf die Wirkung kreis-
laufaktiver Pharmaka
Z. ges. exp. Med. 151, 165, 176
(1971)

Ludwigs, N.
Wiemers, K.

Über die adrenolytische Wirkung
arylalkylierter Adrenalin-
derivate an der Samenblase des Meer-
schweinchens
Arch. exper. Path. u. Pharmakol.
Bd. 214, S. 55 - 58 (1951)

Maiss, Ch.
Legerlotz, C.

Über die tokolytische Wirksamkeit
der beta-adrenergen Substanz
TH 1165a
Therapiewoche 22, 21, 1797 (1972)

Michailov, M. Ch.

Immediate Reactions of Isolated
Guinea-Pig and Rat Urinary Blad-
der to X-Irradiation
Strahlentherapie
Arch. f. klin. und exp. Radiolog.
Sonderdruck 139/3 (1970)

Michailov, M. Ch.

Instantaneous Reactions of
Guinea-Pig Vas Deferens Prepa-
ration to X-Irradiation
Biophysik 7, 276 - 282 (1971)

Michailov, M. Ch.
Felix, W.
Welscher, U.

Action of Buphenin on the Spon-
taneous Mechanical Activity and
on the Responses to Adrenaline,
5-HT and K^+ in the Isolated Rat
Portal Vein Preparation
J. der Pharmakologie Bd. 3 C 19
(1972)

Michailov, M.Ch.

The Action of certain drugs on
the immediate contractile response
of isolated Guinea-Pig detrusor
muscle to X-Irradiation
Strahlentherapie
Sonderdruck Arch.f.klin. u. exp.
Radiologie 147 3, 290 - 297 (1974)

Mosler, K.H.

Probleme der Wehenhemmung durch
Pharmaka
Med. klin. 64 Nr. 4 (1964)

Paton, D.M.

Effects of metabolic inhibitors
on contraction of rabbit detrusor
muscle
Brit. J. Pharmacol. 34, 493 - 498
(1968)

Paton, D.M.
Fryer, A.K.

The Contractile Response of Rabbit
Detrusor Muscle to Acetylcholine
and the Cold
Archives internationales de Pharma-
codynamie et de Thérapie
Vol. 186 No. 1 July (1970)

Rein-Schneider

Übersicht über die Innervation
der Harnblase
Einführung in die Physiologie des
Menschen S.540 Springer Verl.(1964)

Reiser, E.

Die Beeinflussung der adrenergen
Rezeptoren der Samenblase des Meer-
schweinchens durch Arylalkylamine,
Azapetin und Propranolol
Med. Dissertation München (1973)

Rominger, K.L.
Pollmann, W.

Vergleichende Pharmakokinetik von
Fenoterol-Hydrobromid bei Ratte,
Hund und Mensch
Arzneimittelforsch. (Drug Res.)
22, 1190 - 1196 (1972)

Schätzle, R.

Die Wirkung von sympathomimetischen
Aminen auf die mechanische Reaktion
isolierter Glattmuskelpräparate
(Vesica urinaria und Ductus
deferens) des Meerschweinchens
nach elektrischem Reiz
Med. Dissertation München (1975)

Somlyo, A.V.
Woo, Chi-Yuan,
Somlyo, A.

Effect of Magnesium on posterior
pituitary hormone action on vas-
cular smooth muscle
Am. J. Physiol. 210 (4): 705 - 711
(1966)

De Sy, W.

Receptor Responses in Isolated
Smooth Muscle of the Urinary Bladder
Archives internationales de Phar-
macodynamie et de Thérapie
Vol. 186 No. 1 July (1970)

Ursillo, R.C.
Clark, B.B.

The Action of Atropine on the
Urinary Bladder of the Dog and
the isolated Nerve-Bladder Strip
Preparation of the Rabbit
(June 14, 1956)

Waelen, M.J.G.A.
Sonnevile, P.F.
Ariens, E.J.
Simonis, A.M.

The Pharmacology of Catecholamines
and their Derivates
Part II.
Drug Research (Arzneimittelforsch.)
14, 11 - 19 (1964)

Herrn Professor Dr. Otto Hug danke ich besonders für sein großes Interesse und die Förderung meiner Arbeit.

Herrn Professor Dr. Wolfgang Felix möchte ich meinen herzlichen Dank für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung ausdrücken.

Herr Dr. M. Ch. Michailov hat mich in die Methodik des wissenschaftlichen Arbeitens eingeführt und mir bei Schwierigkeiten stets bereitwillig Hilfe gewährt. Dafür gilt ihm mein besonderer Dank.

Bei den Mitarbeiterinnen im Labor für Strahlenbiologie und Biophysik I. Prechter, U. Welscher und Ch. Wolffhardt möchte ich mich herzlich für die Hilfe bei der technischen Durchführung der Versuche bedanken.

Lebenslauf

Lothar Zebuhr geb. am 17. Februar 1945 in Berlin als
erstes Kind des Zahnarztes Alfred Zebuhr
und seiner Ehefrau Frieda, geb. Ariss

Schulbildung: 1951 bis 1957 Besuch der Grundschule in
Berlin-Reinickendorf
1957 bis 1964 Mathematisch-naturwissenschaft-
liches Gymnasium (Friedrich-Engels-Schule)
in Berlin-Reinickendorf

Reifeprüfung: 21. Februar 1964 in Berlin

Bundeswehr: 1. April 1964 Verpflichtung für drei Jahre
31. März 1967 Entlassung als Leutnant

Studium: Universität München
Vorklinisches Studium: SS 1967 bis WS 1969/70
Physikum: 14. April 1970
Klinisches Studium: SS 1970 bis SS 1972

Zahnmedizinisches
Staatsexamen: 7. Dezember 1972

Bestellung als
Zahnarzt: 19. Dezember 1972

Bundeswehr: 1. Februar 1973 Eintritt in die Bw als Sani-
tätsoffizier (Verpflichtung für acht Jahre)
Bis 3. Juni 1973 in der Zahnstation der Aka-
demie des Sanitäts- u. Gesundheitswesens
München
Seit 4. Juni 1973 in Fürstenfeldbruck im
Flugmedizinischen Institut und in der
Zahnstation der Waffenschule der Lw 50

Heirat: 31. Oktober 1974 mit Frl. Pamela Riederer
in Solingen

